

# Ocena grubości ściany tętnicy szyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym — aspekty metodologiczne

## Carotid wall thickness — methodological aspects of assessment in hypertensive patients

### Summary

Hypertension is one of the main cardiovascular risk factors and according to WHO is the cause of at least 7.1 million early deaths in the world. One of the mechanisms responsible for such an unfavorable prognosis is arterial remodeling caused by hypertension.

The results of the studies analyzing relationship between blood pressure values, carotid artery wall thickness and progression of carotid atherosclerosis, as well as the relation between IMT (intima media thickness) value and the cardiovascular risk caused an inclusion of an IMT measurements into the panel of tests describing target organ damage in hypertensive patients (recommendation of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology).

In order to make the measurement of IMT a common diagnostic tool in the risk stratification of unfavorable cardiovascular events, it seems to be important to standardize the methodology *i.e.* the measuring methods (location and number of measurements) and the images analysis (manual and automatic method).

**key words:** intima-media thickness, hypertension, cardiovascular risk stratification

*Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 1, pages 55–60.*

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) odpowiada za około 7,1 miliona przedwczesnych zgonów na świecie [1]. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za tak niekorzystne rokowanie jest przebudowa naczyń tętniczych zachodząca w przebiegu nadciśnienia tętniczego, będąca procesem zależnym od uwarunkowań genetycznych, interakcji zachodzących pomiędzy lokalnie produkowanymi przez śródbłonek czynnikami wzrostu i substancjami wazoaktywnymi oraz stymulacją wywołaną przez czynniki hemodynamiczne [2].

W ostatnim okresie znacznie wzrosło zainteresowanie wczesnymi markerami uszkodzenia naczyń, do których należy między innymi kompleks błony wewnętrznej i środkowej (IMC, *intima-media complex*). Pomimo wielu publikacji dotyczących IMC nie wypracowano jak dotąd jasnych standardów posługiwania się tym parametrem. Na uwagę zasługuje praca Simona i wsp., w której starano się podsumować dotychczasowy zasób wiedzy na temat IMC [3].

### Czynniki warunkujące grubość ściany tętnicy szyjnej

Analizując zależność pomiędzy pogrubieniem ściany tętnic a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w wielu badaniach wykazano istnienie związku pomiędzy progresją grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) w zakresie ściany tętnicy szyjnej a czynnika-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
tel.: (012) 421–11–93, 424–88–00, faks: (012) 423–10–80  
e-mail: klwewiger@su.krakow.pl



Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

mi, takimi jak: płeć męska, starszy wiek, nadwaga [4], nadciśnienie tętnicze [5–11], hipercholesterolemia [12–14], cukrzyca [15–17], palenie tytoniu [18]. Związek nadciśnienia z IMT podkreślają wyniki badań, które wskazują na możliwość zwolnienia progresji IMT u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wyniku stosowania leków hipotensyjnych (randomizowane badania: MIDAS, *The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study* [9], INSIGHT, *The International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* [10], VHAS, *The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study* [11]). W innych badaniach prospektywnych wykazano również wpływ leczenia na progresję miażdżycy w zakresie tętnic szyjnych (badania: PREVENT, *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effect of Norvasc Trial* [19], SECURE, *Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E* [20], BCAPS, *Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study* [21]).

Największym z dotychczas opublikowanych i, co istotne, bardzo starannie przygotowanym pod względem metodycznym randomizowanym badaniem, obejmującym 2334 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, porównującym wpływ  $\beta$ -adrenolityków (atenolol) oraz antagonisty wapnia (lacidipina) na rozwój miażdżycy w tętnicach szyjnych było badanie *The European Lacidipine Study on Atherosclerosis* (ELSA) [5, 7]. Dowiodło ono bardzo silnej korelacji pomiędzy ciśnieniem tętna oraz ciśnieniem skurczowym a zmianami naczyniowymi, czego nie wykazano w stosunku do ciśnienia rozkurczowego. Roczna progresja IMT u osób leczonych atenololem wynosiła 0,0145 mm/rok, a lacidipiną — 0,0087 mm/rok mimo podobnego obniżenia ciśnienia tętniczego w obydwu grupach, ale większych jego wahaniami w 24-godzinnych zapisach w grupie otrzymującej  $\beta$ -adrenolityk. Nie wystąpiły żadne istotne różnice w niekorzystnych zdarzeniach sercowo-naczyniowych w obu grupach, jednakże lacidipina wykazała korzystniejszy trend w kierunku udaru mózgu czy innego incydentu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności.

### **Znaczenie oceny grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa w stratyfikacji ryzyka**

W kwietniu 2003 roku ukazały się zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH-ESC, *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*) [22], które wprowadzają między innymi

ultrasonograficzny pomiar IMT w tętnicach szyjnych jako wskaźnik uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Za wartość progową przyjęto IMT większą lub równą 0,9 mm lub obecność blaszek miażdżycowych. Powyższe badanie, podobnie jak badanie echokardiograficzne (ocena przerostu lewej komory serca), szczególnie zaleca się u pacjentów, u których nie stwierdza się uszkodzeń narządowych w rutynowych badaniach, w tym w badaniu elektrokardiograficznym.

Przesłanką do wprowadzenia oceny IMT tętnicy szyjnej do oceny globalnego ryzyka było wiele badań wskazujących na wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych związany ze wzrostem IMT. W prospektywnych obserwacjach przeprowadzonych w badaniach *Kuopio Ischemic Heart Disease* (KIHD) i *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) stwierdzono, że grubość IMC wynosząca 1 mm wiąże się ze wzrostem ryzyka zawału serca lub incydentu wieńcowego, ponad 3-krotny wzrost ryzyka incydentu wieńcowego w przeciągu roku przy każdym pogrubieniu IMC o 0,03 mm stwierdzono w badaniu *Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study* (CLAS) [3, 23–26]. Równoczesne zwiększenie ryzyka udaru mózgu i zawału serca przy pogrubieniu IMC wykazano w badaniach *Cardiovascular Health Study* (CHS) i *Rotterdam Study* [27, 28].

Duże wieloośrodkowe badanie *Assessment of Prognostic Risk Observational Survey* (APROS), przeprowadzone przez Cuspidiego i wsp. na grupie 1074 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, miało wykazać potencjalny wpływ przesiewowego badania ultrasonograficznego (określenie przerostu lewej komory serca, stwierdzenie zmian strukturalnych w ścianie tętnicy szyjnej) na stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego. Pogrubieniem IMT określono rozlane pogrubienie IMT większe lub równe 8 mm lub obecność blaszek miażdżycowych zdefiniowana jako ogniskowe pogrubienie większe niż 1,3 mm. W rutynowym badaniu klinicznym 18,7% pacjentów zakwalifikowano do grupy o niskim ryzyku, 81,3% do grupy o umiarkowanym ryzyku. Kiedy uwzględniono badanie ultrasonograficzne, tylko 11,1% i 35,7% osób należało do grup o niskim i umiarkowanym ryzyku, natomiast 53,2% stanowiło grupę o wysokim ryzyku. Biorąc pod uwagę jedynie ocenę tętnic szyjnych, grupę o wysokim stopniu ryzyka stanowiło 26,4% pacjentów zakwalifikowanych do badania [29]. Należy nadmienić, że w badaniu APROS stratyfikację ryzyka przeprowadzano zgodnie z wytycznymi VI Raportu *Joint National Committee* i wytycznymi WHO z 1999 roku, w których mikroalbuminuria nie jest ujęta w stratyfikacji ryzyka, w odróżnieniu od wytycznych z 2003 roku.

W powyższych oraz wcześniejszych badaniach Cuspidiego i wsp. [30, 31] opartych na znacznie

mniej licznych grupach wykazano, że ultrasonograficzna ocena zmian morfologicznych ściany tętnicy szyjnej pomaga w lepszej ocenie całkowitego ryzyka niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego u pacjentów bez powikłań narządowych stwierdzanych w rutynowych badaniach laboratoryjnych oraz pozwala na wykrycie przypadków z już występującymi powikłaniami w grupie osób z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Związek między Max-IMT a nasileniem uszkodzeń narządowych (zmiany na dnie oka, mikroalbuminuria, przerost lewej komory serca) potwierdzili w badaniu obejmującym 184 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym Takiuchi i wsp. [32]. W przeprowadzonej analizie potwierdzono, iż Max-IMT można traktować jako niezależny parametr przewidujący wystąpienie powikłań narządowych łącznie z mikroangiopatią u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Ciekawą próbą wykazania użyteczności badania ultrasonograficznego w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie asymptomatycznych pacjentów z lekkim i umiarkowanym ciśnieniem tętniczym była praca Rossiego i wsp. w której określono tak zwany wskaźnik wczesnego uszkodzenia tętnic szyjnych (CAL, *carotid artery lesions* — średnia arytmetyczna procentowej wartości największej stenoz). Wskaźnik wczesnego uszkodzenia tętnic szyjnych i IMT były znacząco większe w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia [8].

### Ocena grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa — aspekty metodologiczne

Do nieinwazyjnych metod oceny wczesnych zmian miażdżycowych w ścianach tętnic należą wysoko rozdzielczy rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic reso-*

*nance imaging*) [33], elektronowa tomografia komputerowa (EBCT, *electron beam computed tomography*) [34], a także ocena IMT z wykorzystaniem badania ultrasonograficznego w prezentacji *B-mode*. Ostatnia z metod jest metodą bezpieczną, mało kosztowną i charakteryzującą się dużą powtarzalnością [35–37]. Jednymi z łatwiej dostępnych naczyń do badań IMT są tętnice szyjne, ze względu na ich powierzchowne położenie, wielkość i ograniczoną ruchomość. Elementami strukturalnymi naczyń, które można zobrazować i ocenić w badaniu ultrasonograficznym, są IMT oraz przydanka. Pomiar IMT znalazł szerokie zastosowanie w badaniach klinicznych oceniających wpływ czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wybranych leków na progresję wczesnych zmian w ścianach naczyń tętniczych oraz ostatnio w stratyfikacji ryzyka osób z nadciśnieniem tętniczym.

Istnieją dwie metody oceny IMT, które umożliwiają zastosowanie tego parametru w badaniach klinicznych (tab. I).

Powtarzalność metody zależy głównie od:

- miejsca pomiaru;
- metody odczytu (manualna, automatyczna);
- odpowiedniego ustawienia wzmocnienia (*gain setting*).

W badaniu ELSA określono powtarzalność pomiarów IMT w zależności od miejsca ich wykonywania. Bezwzględna różnica między dwoma pomiarami dla tętnicy szyjnej wspólnej wynosiła maksymalnie 0,069 mm, a dla tętnicy szyjnej wewnętrznej około 0,165 mm, dla ściany bliższej — 0,102, dla ściany dalszej — 0,097 mm. Różnica między uśrednionymi powtarzającymi pomiarami z 12 różnych miejsc wynosiła 0,077 mm [5].

Porównując manualną i automatyczną metodę pomiarów IMT, badania prowadzone przez Baldassarre'a i Wendelhaga wskazują na możliwość poprawienia zarówno dokładności, jak i powtarzalności po-

**Tabela I.** Metody oceny grubości kompleksu *intima-media*  
**Table I.** Intima-media thickness assessment methods

Metoda manualna lub półautomatyczna	Metoda automatyczna
Pomiary IMT w wielu miejscach tętnic szyjnych, tj. ocena wartości maksymalnej IMT zwykle na ścianie bliższej i dalszej w dystalnym odcinku tętnicy szyjnej wspólnej (1 cm przed bifurkacją), w obrębie bifurkacji i proksymalnym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej (1 cm za bifurkacją); uśrednienie uzyskanych wartości	Pomiary IMT jedynie w obrębie dystalnej, dalszej ściany tętnicy szyjnej wspólnej (ocena IMT poprzez uśrednienie ok. 100 punktów pomiarowych na odcinku 1 cm przed bifurkacją)
Analizy dokonuje się w trybie <i>off-line</i> , manualnie lub półautomatycznie za pomocą programu komputerowego, umieszczając kursor na wybranych elementach obrazu, który został przetworzony cyfrowo	Automatyczne rozróżnianie obszarów o różnej echogeniczności (szarości) na zatrzymanym obrazie ultrasonograficznym przy użyciu zintegrowanego programu analitycznego

miarów (zmniejszenie różnic między pomiarami do 0,012 mm) przy użyciu systemu cyfrowego [38, 39]. Niemniej jednak dotychczas system analogowy stosuje się w większości badań klinicznych i pozostaje technologiczną metodą referencyjną w ocenie IMT.

Baldassarre i wsp., oceniając podczas badania IMT w 12 miejscach tętnic szyjnych jedynie za pomocą ultrasonografu, w grupie 963 pacjentów udowodnili ścisłą korelację z większością czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Precyzja pomiaru IMT przy użyciu ultrasonografu (błąd około 0,1 mm) jest znacząco mniejsza niż metody manualnej i automatycznej, choć znacznie tańsza i mniej czasochłonna [40].

Wzmocnienie sygnału (*gain setting*) również ma istotne znaczenie w pomiarze IMT ściany bliższej, a standaryzacja tego parametru w badaniu klinicznym znacząco zmniejsza błąd pomiaru.

Najczęstszymi przyczynami błędów popełnianych podczas badania ultrasonograficznego wydaje się być niewłaściwe ustawienie kąta padania wiązki ultradźwiękowej, co może prowadzić do trudności w pomiarze faktycznej grubości IMT, oraz błędne określenie miejsca podziału tętnicy szyjnej wspólnej.

Trudności w porównywaniu wyników badań klinicznych określających stopień powtarzalności mogą być pogłębione ze względu na stosowanie różnych metod statystycznych. Wśród wykorzystywanych metod, oprócz określania średniej różnicy pomiędzy pomiarami, korelacji Spearmana, najbardziej optymalną metodą wydaje się być metoda Blanda i Altmana [41], w której pod uwagę bierze się wartości bezwzględne z różnic pomiędzy pomiarami i SD (*standard deviation*, odchylenie standardowe). O dobrej powtarzalności metody można mówić wtedy, gdy co najmniej 95% różnic pomiędzy pomiarami mieści się w zakresie średniej z różnic  $\pm 2$  SD.

## Podsumowanie

Wyniki badań analizujących zależność pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego a grubością ściany tętnicy szyjnej i progresją miażdżycy oraz związku pomiędzy wielkością IMT a ryzykiem sercowo-naczyniowym są jednoznaczne i zdecydowały o wprowadzeniu IMT do panelu badań oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe. W związku z tym konieczne wydaje się ujednolicenie aspektów metodologicznych. Aby określanie wielkości IMT stało się powszechnym narzędziem diagnostycznym w stratyfikacji ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdaniem autorów niniejszej pracy najistotniejsza jest standaryzacja metod pomiaru, czyli miejsca i liczby pomiarów, oraz sposób analizy obrazu (metoda manualna i automatyczna).

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) odpowiada za około 7,1 miliona przedwczesnych zgonów na świecie. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za tak niekorzystne rokowanie jest przebudowa naczyń tętniczych, która występuje w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Wyniki badań analizujących zależność pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego a grubością ściany tętnicy szyjnej i progresją miażdżycy oraz związek między grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT) a ryzykiem sercowo-naczyniowym zdecydowały o wprowadzeniu pomiaru IMT do panelu badań określających stopień uszkodzeń narządowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego — ESH-ECC).

Aby określanie grubości IMT stało się powszechnym narzędziem diagnostycznym w stratyfikacji ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, najistotniejsze wydaje się ujednolicenie aspektów metodologicznych, czyli standaryzacja metod pomiaru (miejsca i liczby pomiarów), oraz sposób analizy obrazu (metoda manualna i automatyczna).

**słowa kluczowe:** grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej, nadciśnienie tętnicze, stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego  
*Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 1, strony 55–60.*

## Piśmiennictwo

1. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1983–1992.
2. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1431–1438.
3. Simon A., Gariepy J., Chiron G. i wsp. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 2002; 2 (20): 159–169.
4. Gariepy J., Salomon J., Denarie N. i wsp. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in French working cohort: AXA Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 4: 584–590.
5. Zanchetti A., Bond M.G., Henning M. i wsp. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J. Hypertens.* 1998; 16: 949–961.
6. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M. i wsp. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolemic hy-



pertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. Phyllis Study Group. *J. Hypertens.* 2001; 19: 79–88.

7. Zanchetti A., Bond M., Henning M. i wsp. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term Trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.

8. Rossi A., Baldo-Enzi G., Calabro A., Sacchetto A., Pessina A.C., Rossi G.P. The renin-angiotensin-aldosterone system and carotid artery disease in mild-to-moderate primary hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18: 141–149.

9. Borhani N.O., Mercuri M., Borhani P.A. i wsp. Final Outcome Results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized Controlled Trial. *JAMA* 1996; 276: 785–791.

10. Simon A., Garipey J., Moyses D., Levenson J. Different effect of nifedipine and Co-Amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949–2954.

11. Zanchetti A., Rosci E.A., Dal Palu C., Leonetti G., Magnani B., Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1667–1676.

12. de Groot E., Jukema J.W., Montauben van Swijndregt A.D. i wsp. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlation with coronary arteriographic findings: A report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (Regress). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1561–1567.

13. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. i wsp. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 548–556.

14. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. i wsp. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: Results of the LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97: 1784–1790.

15. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. i wsp. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke* 1994; 25: 66–73.

16. Wagenknecht L.E., D'Agostino R.B., Haffner S.M., Savage P.J., Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1812–1818.

17. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F., Fuecker K., Henkel E., Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 1: 229–235.

18. Bolinder G., Noren A., de Faire U. i wsp. Smokeless tobacco use and atherosclerosis: an ultrasonographic investigation of carotid intima-media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1997; 132: 95–103.

19. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510.

20. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. i wsp. Effect of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.

21. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L., Wedel H., Berglund G. Low-dose Metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression

of carotid intima-media thickness: Main results from the Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–1726.

22. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.

23. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb.* 1991; 11: 1245–1249.

24. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., Szklo M., Sharrett A.R., Clegg L.X. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987–1993. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 483–494.

25. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X. i wsp. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 478–487.

26. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., Selzer R.H., Liu C., Azen S.P. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting coronary events. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 262–269.

27. O'Leary D.H., Polak J.E., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *New Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.

28. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.

29. Cuspidi C., Ambrosini E., Mancia G., Pessina A.C., Trimarco B., Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1307–1314.

30. Cuspidi C., Lonati L., Macca G. i wsp. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J. Hypertens.* 2001; 19: 375–380.

31. Cuspidi C., Lonati L., Macca G. i wsp. Prevalence of left ventricular hypertrophy and carotid thickening in large selected population: impact of different echocardiographic and ultrasonographic diagnostic criteria. *Blood Press.* 2001; 10: 142–149.

32. Takiuchi S., Kamide K., Miwa Y. i wsp. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 17–23.

33. Fayad Z.A., Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ. Res.* 2001; 89: 305–316.

34. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F. i wsp. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126–140.

35. Tang R., Henning M., Thomasson B. i wsp. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.* 2000; 18: 197–201.

36. Selzer R.H., Hodis H.N., Kwong-Fu H. i wsp. Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images. *Atherosclerosis* 1994; 111: 1–11.

37. Salonen J.T., Korpela H., Salonen R., Nyssönen K. Precision and reproducibility of ultrasonographic measurement of progression of common carotid artery atherosclerosis. *Lancet* 1993; 341: 1158–1159.
38. Baldassarre D., Tremoli E., Amato M., Veglia F., Bondioli A., Sirtori C.R. Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies for the measurement of intima-media thickness. *Stroke* 2001; 31: 1104–1110.
39. Wendelhag I., Liang Q., Gustavsson T., Wikstrand J. A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. *Stroke* 1997; 28: 2195–2200.
40. Baldassarre D., Amato M., Bondioli A., Sirtori C.R., Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426–2430.
41. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–310.